

V. Tiranti • M. Zeviani

Mitocondriopatie dovute a mutazioni in geni nucleari

Riassunto Moltissime proteine coinvolte nella biogenesi mitocondriale e in particolare nella fosforilazione ossidativa (OXPHOS), sono espressione di geni nucleari. È perciò abbastanza sorprendente che, rispetto all'impressionante mole di osservazioni genetico-cliniche che riguardano alterazioni causate da mutazioni del mtDNA, malattie o sindromi causate da mutazioni in geni nucleari associati alla catena respiratoria sono ancora una minoranza. Ciò può essere dovuto alla rarità di alcune sindromi, alla eterogeneità genetica e alla nostra incompleta conoscenza del corredo genico nucleare richiesto per la funzionalità mitocondriale. Tuttavia, nuove strategie, basate sull'analisi del proteoma e trascrittoma e studi di complementazione funzionale, stanno rapidamente cambiando questo scenario consentendo l'identificazione di nuovi geni nucleari relati alla fosforilazione ossidativa le cui mutazioni sono responsabili di diverse sindromi cliniche.

Parole Chiave Mitocondrio • Malattie mitocondriali • Fosforilazione ossidativa • Catena respiratoria • Complessi respiratori

V. Tiranti • M. Zeviani (✉)
Unità di Neurogenetica Molecolare
Centro Pierfranco e Luisa Mariani per lo Studio delle Malattie Mitocondriali dell'Infanzia, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Via L. Temolo 4, I-20126 Milano, Italia
e-mail: zeviani@istituto-besta.it

Introduzione

Circa il 50% delle malattie mitocondriali dell'adulto e l'80% di quelle del bambino non sono associate a mutazioni del DNA mitocondriale [1] e si ritiene siano causate da mutazioni in geni nucleari che fanno parte o controllano la fosforilazione ossidativa.

La classificazione genetico-clinica delle patologie mitocondriali da geni nucleari noti le divide in quattro gruppi principali [2]:

1. malattie dovute a difetti in componenti strutturali della catena respiratoria
2. malattie dovute a difetti in proteine che controllano la formazione, l'assemblaggio ed il turnover dei complessi respiratori.
3. malattie dovute a difetti in proteine che alterano la stabilità del mtDNA
4. malattie dovute a difetti in proteine coinvolte in vie metaboliche mitocondriali indirettamente correlate alla OXPHOS.

Malattie dovute a difetti in componenti strutturali della catena respiratoria

Il difetto di NADH-ubichinone ossidoriduttasi (complesso I) è una delle cause più frequenti di encefalomiopatie mitocondriali umane, specialmente in età pediatrica [3]. Il difetto genetico alla base del difetto biochimico può essere sia a livello di DNA nucleare sia a livello di mtDNA. Data la complessità dell'enzima, la sua doppia origine genetica, la mancanza di informazioni sui fattori che ne regolano l'assemblaggio e il *turnover*, gran parte dei difetti di complesso I manca di una diagnosi molecolare. Nonostante queste difficoltà, negli ultimi anni sono state identificate diverse mutazioni associate a difetti di complesso I.

Il complesso II della catena respiratoria, Succinato deidrogenasi, è composto da quattro subunità codificate da geni nucleari. I difetti del complesso II sono piuttosto rari e rappresentano circa il 2% dei difetti biochimici dei complessi respiratori. Rarissime mutazioni delle subunità del complesso II, sono state riscontrate in casi di sindrome di Leigh o in malattie neurodegenerative.

Infine, è stata recentemente identificata una mutazione nel gene nucleare UQCRB codificante una subunità del complesso III in un bambino con acidosi lattica ed ipoglicemia [4].

Malattie dovute a difetti in proteine che controllano la formazione dei complessi respiratori

Questo gruppo comprende geni codificanti fattori coinvolti nell'assemblaggio del complesso IV della catena respiratoria (citocromo c ossidasi, COX), del complesso III (ubichinolo-citocromo c riduttasi) e del complesso V (ATP sintetasi). Finora, non sono state evidenziate mutazioni in geni nucleari codificanti subunità della COX, mentre si conoscono mutazioni in geni assemblatori quali SURF1, SCO2, COX10 e COX15 [5]. Mutazioni di SURF-1 sono la causa più comune di sindrome di Leigh da deficit di COX [6]. Infine, mutazioni nel gene LRPPRC sono state recentemente identificate in casi di sindrome di Leigh e deficit di COX [7].

BCS1L, una proteina mitocondriale di membrana, è una chaperonina necessaria per l'assemblaggio del complesso III. Mutazioni di BCS1L sono state identificate in casi infantili di difetto di complesso III e tubulopatia neonatale, coinvolgimento epatico, ed encefalopatia e nella sindrome GRACILE [8].

Infine una mutazione nel gene ATP12, un assemblatore della ATP-sintasi, è stata trovata in un bambino con acidosi lattica, dismorfismi ed encefalopatia progressiva. Il difetto di complesso V era inoltre associato ad una marcata riduzione delle subunità del complesso sia nel muscolo che nel fegato [9].

Malattie dovute a difetti in proteine che alterano la stabilità del mtDNA

L'oftalmoplegia esterna progressiva autosomica dominante o recessiva (adPEO o arPEO, rispettivamente), è una sindrome associata alla presenza di delezioni multiple del mtDNA. La maggior parte dei casi di adPEO è associata a mutazioni in geni diversi: ANT1, che codifica la forma muscolo-cardiaca del traslocatore ADP/ATP, Twinkle, che codifica per la putativa DNA elicasi mitocondriale, e POLG1, che codifica per la DNA polimerasi gamma.

Mutazioni di POLG1 sono anche presenti in casi di PEO a trasmissione recessiva e in casi sporadici [1, 2].

La sindrome MNGIE, o encefalomiopatia mitocondriale neurogastrointestinale, è una malattia autosomica recessiva, associata a delezioni multiple e deplezione del mtDNA. Il gene responsabile di questa malattia codifica per la timidina fosforilasi, un enzima chiave nel controllo del pool nucleosidico cellulare.

Altri due geni, dGK e TK2, coinvolti nella formazione del pool nucleotidico mitocondriale, sono responsabili rispettivamente della forma epato-encefalica e della forma muscolare della sindrome da deplezione del DNA mitocondriale (MDS), caratterizzata da una riduzione del numero di copie del mtDNA.

Malattie dovute a difetti in proteine coinvolte in vie metaboliche indirettamente correlate alla OXPHOS

L'osservazione che malattie neurodegenerative non direttamente associate a difetti della fosforilazione ossidativa siano dovute a mutazioni in proteine mitocondriali allarga il concetto di malattia mitocondriale ed estende il possibile coinvolgimento del metabolismo energetico mitocondriale a fenotipi clinici inattesi [1].

Questo gruppo di malattie include: la paraplegina, una metalloproteasi mitocondriale associata a paraplegia spastica autosomica recessiva (o dominante); ABC7, un trasportatore mitocondriale di ferro, che controlla la produzione di proteine citosoliche contenenti centri ferro-zolfo e che è responsabile della forma legata all'X di anemia sideroblastica e atassia; la fratassina, una proteina mitocondriale di stoccaggio del ferro che è responsabile della atassia di Friedrich; DDP1, un componente del complesso di *import* di proteine mitocondriali, che è responsabile della sindrome sordità-distonia (sindrome di Mohr-Tranebjaerg). Più recentemente, mutazioni nel gene OPA1, che codifica per una dinamina inserita nella membrana mitocondriale interna, sono state trovate in casi di neuropatia ottica dominante. Infine, recentissime osservazioni riguardano l'identificazione di mutazioni nel gene MNF2, che codifica per la mitofusina 2, associate a neuropatia Charcot-Marie-Tooth di tipo 2 [1], e nel gene PINK2, che codifica per una proteina chinasi mitocondriale, associate a malattia di Parkinson giovanile [10].

Bibliografia

1. Zeviani M, Di Donato S (2004) Mitochondrial Disorders. Brain (*in stampa*)
2. Zeviani M, Spinazzola A, Carelli V (2003) Nuclear genes in mitochondrial disorders. Curr Opin Genet Dev 13:1262-1270

3. Triepels RH, van Den Heuvel LP, Trijbels JM, Smeitink JA (2001) Respiratory chain complex I deficiency. *Am J Med Genet* 106:37–45
4. Haut S, Brivet M, Touati G et al (2003) A deletion in the human QP-C gene causes a complex III deficiency resulting in hypoglycaemia and lactic acidosis. *Hum Genet* 113:118–122
5. Shoubridge EA (2001) Cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Med Genet* 106:46–52
6. Tiranti V, Jaksch M, Hofmann S et al (1998) Loss-of-function mutations of SURF-1 are specifically associated with Leigh syndrome with cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol* 46:161–166
7. Mootha VK, Lepage P, Miller K et al (2003) Identification of a gene causing human cytochrome c oxidase deficiency by integrative genomics. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:605–610
8. Visapaa I, Fellman V, Vesa J et al (2002) GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am J Hum Genet* 71:863–876
9. De Meirleir L, Seneca S, Lissens W et al (2004) Respiratory chain complex V deficiency due to a mutation in the assembly gene ATP12. *J Med Genet* 41:120–124
10. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V et al (2004) Hereditary Early-Onset Parkinson's Disease Caused by Mutations in PINK1. *Science* 304:1158–1160